



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)

Vom 3. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Abemaciclib enthaltenen Feststellungen in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppen a1, b1 und b2 nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

1. Die Angaben unter Abemaciclib zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

„Beschluss vom: 2. Mai 2019
In Kraft getreten am: 2. Mai 2019
BAnz AT 28.06.2019 B5

Beschluss vom: 05.12.2019
In Kraft getreten am: 05.12.2019
BAnz AT 24.12.2019 B5

Beschluss vom: 3. September 2020
In Kraft getreten am: 3. September 2020
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx“

2. Den Feststellungen unter „Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27.09.2018):“ werden folgende Feststellungen angefügt:

Unter dem bereits aufgeführten Punkt Hinweis wird folgender Satz ergänzt:

„Der Beschluss vom 3. September 2020 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in den Teilpopulationen: a1) Postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, b1) Postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie und b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.“

3. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zu Fulvestrant“ zu den Patientenpopulationen „a1)“, „b1)“ und „b2)“ werden wie folgt gefasst:

„a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Anastrozol oder
- Letrozol oder
- Fulvestrant oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen oder
- Anastrozol oder
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XI beachten.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Studie MONARCH2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie (52,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	246	43,96 [37,78; 51,65] 123 (50,0)	128	37,25 [33,04; 48,89] 68 (53,1)	0,82 [0,61; 1,10] 0,186

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
	246	16,44 [14,17; 19,73] 163 (66,3)	128	11,08 [7,43; 15,91] 109 (85,2)	0,596 [0,467; 0,761] <0,0001 AD: +5,4 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e					
	246	25,81 [19,63; 32,19] 148 (60,2)	128	22,13 [16,60; 26,37] 92 (71,9)	0,730 [0,562; 0,947] <0,0175 AD: +3,68 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-32) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^f					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	245	41,33 [32,48; 52,08] 90 (36,7)	128	22,59 [11,51; 39,19] 53 (41,4)	0,73 [0,51; 1,03] 0,068
Übelkeit / Erbrechen	245	n. e. [47,67; n. b.] 50 (20,4)	128	30,71 [22,68; 46,09] 35 (27,3)	0,54 [0,35; 0,84] 0,006
Schmerzen	245	51,85 [42,90; n. b.] 64 (26,1)	128	33,34 [17,79; n. b.] 39 (29,7)	0,69 [0,46; 1,04] 0,075
Dyspnoe	245	47,21 [42,84; 51,35] 65 (26,5)	128	n.e. [40,37; n. b.] 23 (18,0)	1,16 [0,72; 1,88] 0,540
Schlaflosigkeit	245	51,85 [46,88; n. b.] 47 (19,2)	128	n. e. [30,08; n. b.] 25 (19,5)	0,71 [0,43; 1,16] 0,169
Appetitverlust	245	n. e. [47,05; n. b.] 55 (22,4)	128	48,46 [27,68; n. b.] 26 (20,3)	0,93 [0,58; 1,49] 0,768
Obstipation	245	n. e. [47,67; n. b.] 33 (13,5)	128	49,74 [35,97; n. b.] 24 (18,8)	0,53 [0,31; 0,90] 0,017
Diarrhö	245	49,91 [44,48; n. b.] 65 (26,5)	128	n. e. [48,46; n. b.] 15 (11,7)	2,13 [1,21; 3,75] 0,007
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	245	42,77 [39,42; n. b.] 76 (31,0)	128	38,96 [23,01; n. b.] 30 (23,4)	1,17 [0,76; 1,79] 0,488
Brustsymptome	245	n. e. [53,03; n. b.] 28 (11,4)	128	n. e. [32,22; n. b.] 20 (15,6)	0,50 [0,28; 0,90] 0,020
Armsymptome	245	51,52 [41,03; n. b.] 65 (26,5)	128	25,12 [13,18; 40,37] 51 (39,8)	0,48 [0,33; 0,70] <0,001 AD: +26,4 Monate

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitszustand^e					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k					
	245	48,36 [45,70; n.e.] 66 (26,9)	128	24,23 [16,67; 48,89] 48 (37,5)	0,58 [0,40; 0,85] 0,004 AD = + 24,1 Monate
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k					
	245	48,36 [45,70; n.e.] 63 (25,7)	128	26,76 [19,76; n. e.] 46 (35,9)	0,58 [0,40; 0,85] 0,005 AD = + 21,6 Monate
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)					
Analysen von Mittelwertunterschieden liegen nicht vor.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^g					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand	245	45,99 [40,31; n.b.] 71 (29,0)	128	32,48 [22,68; n.b.] 36 (28,1)	0,84 [0,56; 1,26] 0,390

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Körperliche Funktion	245	47,67 [39,81; n. b.] 66 (26,9)	128	44,78 [26,76; n. b.] 34 (26,6)	0,85 [0,56; 1,29] 0,452
Rollenfunktion	245	47,67 [38,93; 55,59] 71 (29,0)	128	40,37 [22,16; 49,74] 42 (32,8)	0,72 [0,49; 1,07] 0,100
Emotionale Funktion	245	55,13 [51,85; 55,59] 48 (19,6)	128	51,91 [51,91; n.b.] 23 (18,0)	0,88 [0,53; 1,45] 0,605
Kognitive Funktion	245	50,43 [43,30; n. b.] 65 (26,5)	128	44,78 [25,05; 54,81] 37 (28,9)	0,76 [0,50; 1,14] 0,177
Soziale Funktion	245	51,85 [44,48; n. b.] 63 (25,7)	128	33,24 [20,32; 40,60] 42 (32,8)	0,58 [0,39; 0,87] 0,007 AD: +18,6 Monate
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	245	n. e. [43,50; n. b.] 58 (23,7)	128	44,78 [37,58; n. b.] 28 (21,9)	0,87 [0,55; 1,37] 0,542
Sexuelle Funktion	245	n. e. 33 (13,5)	128	n. e. 15 (11,7)	1,07 [0,58; 1,98] 0,827
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten ^h				
Zukunfts- perspektive	245	n. e. [51,85; n. b.] 38 (15,5)	128	54,81 [40,60; 54,81] 17 (13,3)	1,0 [0,56; 1,78] 0,987

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	245	0,13 [0,10; 0,13] 242 (98,8)	128	0,58 [0,49; 0,95] 117 (91,4)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	245	n.e. [36,82; n. b.] 72 (29,4)	128	51,98 [42,51; n. b.] 18 (14,1)	1,96 [1,17; 3,30] 0,009
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	245	3,72 [2,73; 5,56] 166 (67,8)	128	42,51 [20,84; n. b.] 38 (29,7)	3,39 [2,37; 4,85] <0,001 AD: - 38,8 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	245	n.e. 52 (21,2)	128	n. e. 7 (5,5)	3,50 [1,59; 7,72] <0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	245	k.A. 62 (25,3)	128	k. A. 2 (1,6)	k. A.
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	245	k.A. 35 (14,3)	128	k. A. 1 (0,8)	k. A.
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt ^c Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell ^d p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test ^e Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ^f Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unter dieses Niveau. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt. ^g Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt. ^h Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall und sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar.					

- ⁱ Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
- ^j Da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt hat, werden ausnahmsweise die Patientenanteile mit den jeweils aufgeführten Nebenwirkungen in den Untersuchungsgruppen dargestellt.
- ^k Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen
- ^l Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte (auf der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) gegenüber Studienbeginn oder Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als 1 Stufe; Der Tod wird nicht als Ereignis gewertet und zensiert.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI_SF: modified Brief Pain Index – Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteile im Gesundheitszustand und in der Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.

n.b.: nicht bewertbar

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Studie MONARCH2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (29,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	144	48,82 [35,18; n. b.] 66 (45,8)	66	34,78 [28,83; 41,29] 44 (66,7)	0,67 [0,46; 0,98] 0,037 AD = 14 Monate

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
	144	16,14 [12,0; 19,69] 103 (71,5)	66	6,84 [4,14; 9,47] 59 (89,4)	0,476 [0,344; 0,659] <0,0001 AD: + 9,3 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e					
	144	21,07 [17,72; 25,71] 89 (61,8)	66	10,52 [7,63; 19,17] 58 (87,9)	0,497 [0,356; 0,694] <0,0001 AD: + 10,6 Monate

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f,g}					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	143	22,8 [14,60; 29,95] 71 (49,7)	66	7,59 [4,67; 28,47] 37 (56,1)	0,68 [0,46; 1,01] 0,054
Übelkeit / Erbrechen	143	44,94 [41,46; n. b.] 32 (22,4)	66	28,47 [9,63; n. b.] 21 (31,8)	0,49 [0,28; 0,86] 0,011 AD = 16,5 Monate
Schmerzen	143	44,19 [29,95; n. b.] 41 (28,7)	66	22,95 [12,69; 37,48] 26 (39,4)	0,49 [0,29; 0,80] 0,004 AD = 21,2 Monate
Dyspnoe	143	44,94 [33,37; 49,02] 44 (30,8)	66	n.e. [23,97; n. b.] 16 (24,2)	0,93 [0,52; 1,67] 0,809
Schlaflosigkeit	143	41,95 [34,32; n. b.] 36 (25,2)	66	34,95 [15,72; n. b.] 18 (27,3)	0,58 [0,33; 1,03] 0,062
Appetitverlust	143	39,65 [28,47; n. b.] 43 (30,1)	66	34,95 [9,27; n. b.] 22 (33,3)	0,60 [0,35; 1,01] 0,051
Obstipation	143	n. e. [38,96; n. b.] 29 (20,3)	66	n. e. [15,68; n. b.] 15 (22,7)	0,54 [0,29; 1,03] 0,057
Diarrhö	143	45,40 [38,96; 54,41] 42 (29,4)	66	n. e. [23,05; n. b.] 12 (18,2)	1,27 [0,66; 2,44] 0,479
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	143	40,70 [25,32; 49,02] 52 (36,4)	66	28,47 [13,87; n. b.] 16 (24,2)	1,07 [0,61; 1,89] 0,820
Brustsymptome	143	n. e. 13 (9,1)	66	n. e. [23,97; n. b.] 5 (7,6)	0,71 [0,25; 2,06] 0,531

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Armsymptome	143	36,85 [28,93; 50,63] 43 (30,1)	66	37,48 [16,57; n. b.] 16 (24,2)	0,85 [0,48; 1,53] 0,592
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k					
	143	27,65 [16,60; 38,73] 62 (43,4)	66	16,6 [12,69; 34,95] 23 (34,8)	0,89 [0,55; 1,45] 0,632
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k					
	143	30,44 [16,60; 38,73] 61 (42,7)	66	19,36 [12,69; 34,95] 23 (34,8)	0,88 [0,54; 1,43] 0,596
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)					
Analysen von Mittelwertunterschieden liegen nicht vor.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^g					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand	143	30,81 [19,27; 38,96] 57 (39,9)	66	14,56 [5,98; 28,47] 28 (42,4)	0,63 [0,40; 1,00] 0,049 AD: 16,3 Monate

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Körperliche Funktion	143	44,91 [27,68; n. b.] 37 (25,9)	66	28,47 [9,27; n. b.] 22 (33,3)	0,54 [0,31; 0,92] 0,021 AD = 16,4 Monate
Rollenfunktion	143	35,97 [27,29; 44,94] 56 (39,2)	66	19,89 [7,99; 33,11] 26 (39,4)	0,72 [0,45; 1,16] 0,180
Emotionale Funktion	143	44,22 [29,95; n. b.] 37 (25,9)	66	23,05 [13,18; 37,48] 22 (33,3)	0,47 [0,27; 0,81] 0,005 AD = 21,2 Monate
Kognitive Funktion	143	33,93 [19,76; 41,46] 52 (36,3)	66	16,57 [9,63; 28,47] 25 (37,9)	0,66 [0,40; 1,06] 0,085
Soziale Funktion	143	31,23 [22,75; 46,55] 53 (37,1)	66	23,05 [12,69; n. b.] 23 (34,8)	0,79 [0,48; 1,29] 0,338
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	143	n. e. [24,89; n. b.] 40 (28,0)	66	34,55 [17,06; n. b.] 13 (19,7)	1,10 [0,59; 2,07] 0,763
Sexuelle Funktion	143	n. e. 17 (11,9)	66	42,41 [42,41; n. b.] 8 (12,1)	0,62 [0,26; 1,46] 0,270
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten ^h				
Zukunfts- perspektive	143	41,72 [32,38; n. e.] 37 (25,9)	66	n. e. [37,48; n. b.] 7 (10,6)	1,53 [0,67; 3,46] 0,309

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	143	0,10 [0,07; 0,13] 140 (97,9)	66	0,54 [0,26; 0,95] 59 (89,4)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	143	47,11 [34,03; n. b.] 40 (28,0)	66	29,92 [15,06; n. b.] 14 (21,2)	0,96 [0,52; 1,78] 0,896
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	143	4,64 [1,91; 9,01] 99 (69,2)	66	27,98 [9,93; n. b.] 21 (31,8)	2,61 [1,63; 4,19] <0,001 AD: - 23,3 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	143	n. e. [38,07; n. b.] 34 (23,8)	66	n. e. 2 (3,0)	6,49 [1,55; 27,12] 0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	143	k. A. 42 (29,4)	66	k. A. 1 (1,5)	k. A.
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	143	k. A. 25 (17,5)	66	k. A. 0 (0)	k. A.
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt ^c Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell ^d p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test ^e Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ^f Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unter dieses Niveau. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt. ^g Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt. ^h Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall und sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar.					

- ⁱ Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
- ^j die Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Die Raten werden allerdings ergänzend dargestellt.
- ^k Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI_SF: modified Brief Pain Index – Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile in der Symptomatik (Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Skalen globaler Gesundheitszustand, körperliche und emotionale Funktion
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ⊖: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Studie MONARCH2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (6,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	26	n.e. [38,96; n. b.] 8 (30,8)	20	45,83 [27,16; n.b.] 9 (45,0)	0,55 [0,21; 1,45] 0,217

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
	26	28,21 [14,83; 50,60] 17 (65,4)	20	9,67 [4,31; 15,62] 16 (80)	0,372 [0,181; 0,766] 0,0055 AD: + 18,5 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e					
	26	50,24 [18,28; n. e.] 11 (42,3)	20	17,46 [9,93; 31,13] 17 (85,0)	0,271 [0,122; 0,601] 0,0006 AD: + 32,8 Monate
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f,g}					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	26	n. e. [18,94; n. b.] 9 (34,6)	20	17,16 [7,43; n. b.] 8 (40,0)	0,45 [0,17; 1,24] 0,115
Übelkeit / Erbrechen	26	53,23 [19,92; 53,23] 8 (30,8)	20	n. e. [10,59; n. b.] 2 (10,0)	1,63 [0,33; 8,19] 0,546

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Schmerzen	26	47,70 [38,96; n. b.] 9 (34,6)	20	35,93 [10,59; n. b.] 5 (25,0)	0,71 [0,22; 2,32] 0,565
Dyspnoe	26	n. e. [19,92; n. b.] 8 (30,8)	20	n.e. [9,27; n. b.] 4 (20,0)	0,93 [0,27; 3,19] 0,899
Schlaflosigkeit	26	51,35 [47,70; n. b.] 7 (26,9)	20	19,69 [3,75; n. b.] 8 (40,0)	0,34 [0,11; 1,05] 0,050
Appetitverlust	26	51,75 [38,96; 53,23] 8 (30,8)	20	32,12 [11,51; n. b.] 5 (25,0)	0,46 [0,14; 1,58] 0,210
Obstipation	26	n. e. 3 (11,5)	20	39,85 [9,21; 39,85] 5 (25,0)	0,21 [0,05; 0,93] 0,026
Diarrhö	26	39,12 [5,56; 47,70] 14 (53,8)	20	n. e. [11,51; n. b.] 2 (10,0)	3,36 [0,73; 15,49] 0,100
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	26	n. e. [42,21; n. b.] 6 (23,1)	20	30,51 [9,34; n. b.] 7 (35,0)	0,31 [0,09; 1,03] 0,045
Brustsymptome	26	n. e. [47,24; n. b.] 4 (15,1)	20	n. e. [10,59; n. b.] 2 (10,0)	0,77 [0,12; 4,86] 0,779
Armsymptome	26	52,08 [31,04; 52,08] 7 (26,9)	20	n. e. [9,53; n. b.] 5 (25,0)	0,42 [0,11; 1,56] 0,185
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^h				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k					
	26	44,25 [30,51; n. e.] 9 (34,6)	20	n. e. [10,59; n. e.] 4 (20,0)	0,94 [0,28; 3,23] 0,923

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k					
	26	44,25 [30,51; n. e.] 9 (34,6)	20	n. e. [10,59; n. e.] 4 (20,0)	0,94 [0,28; 3,23] 0,923
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)					
Analysen von Mittelwertunterschieden liegen nicht vor.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^g					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitszustand	26	n. e. [35,54; n. b.] 5 (19,2)	20	22,65 [9,21; n. b.] 6 (30,0)	0,33 [0,09; 1,22] 0,083
Körperliche Funktion	26	n. e. 4 (15,4)	20	33,17 [10,59; n. b.] 5 (25,0)	0,37 [0,10; 1,45] 0,140
Rollenfunktion	26	47,70 [37,58; n. b.] 9 (34,6)	20	38,70 [10,59; 42,87] 8 (40,0)	0,37 [0,12; 1,12] 0,067
Emotionale Funktion	26	n. e. [44,25; n. b.] 3 (11,5)	20	n. e. [10,59; n. b.] 3 (15,0)	0,29 [0,05; 1,63] 0,142
Kognitive Funktion	26	47,70 [18,94; n. b.] 9 (34,6)	20	19,36 [5,82; n. b.] 8 (40,0)	0,43 [0,16; 1,21] 0,101

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Soziale Funktion	26	n. e. [51,42; n. b.] 5 (19,2)	20	24,89 [9,34; n. b.] 5 (25,0)	0,34 [0,09; 1,29] 0,098
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	26	n. e. [23,54; n. b.] 6 (23,1)	20	n. e. 3 (15,0)	0,98 [0,24; 4,04] 0,979
Sexuelle Funktion	26	n. e. [11,93; n. b.] 7 (26,9)	20	45,63 [12,89; 45,63] 4 (20,0)	0,93 [0,27; 3,23] 0,907
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten ^h				
Zukunftsperspektive	26	n. e. 3 (11,5)	20	36,89 [13,15; n. b.] 3 (6,7)	0,32 [0,05; 2,06] 0,208

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	26	0,13 [0,07; 0,23] 25 (96,2)	20	0,44 [0,16; 1,58] 19 (95,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	26	n. e. [37,45; n. b.] 7 (26,9)	20	n. e. 1 (5,0)	4,33 [0,52; 36,10] 0,140

Endpunkt	Abemaciclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	26	3,02 [0,95; 6,77] 19 (73,1)	20	27,35 [9,24; n. b.] 4 (20,0)	5,75 [1,94; 17,06] <0,001 AD: 24,3 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	26	n.e. [48,72; n. b.] 3 (11,5)	20	n. e. 0 (0)	∞ 0,213
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	26	k.A. 14 (53,8)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^j	26	k.A. 2 (7,7)	20	k. A. 0 (0)	k. A.
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt</p> <p>^c Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>^d p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>^e Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>^f Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unter dieses Niveau. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>^g Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>^h Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall und sexueller Genuss des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar.</p> <p>ⁱ Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>^j Die Ergebnisse sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da der pU keine Ereigniszeitanalysen vorlegt. Die Raten werden allerdings ergänzend dargestellt.</p> <p>^k Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>^l HR kann nicht sinnvoll geschätzt werden (kein Ereignis im Kontrollarm)</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. =</p>					

keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; mBPI_SF: modified Brief Pain Index – Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n.b.: nicht bewertbar

4. Die Feststellungen unter „2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ zu der Patientenpopulation „a1)“, „b1)“ und „b2)“ werden wie folgt gefasst:

„a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

- ca. 7 400 - 34 790 Patientinnen

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

- ca. 5 470 - 24 900 Patientinnen

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

- ca. 906 - 4 118 Patientinnen“

5. Die Feststellungen unter „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt gefasst:

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verzenios® (Wirkstoff: Abemaciclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abemaciclib soll durch in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.“

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beachten.

6. Unter „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten unter „a1)“, „b1)“ und „b2)“ wie folgt gefasst:

„Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	28.996,56 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Gesamt:	37.335,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	183,96 €
Letrozol	164,58 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Tamoxifen	69,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Beschluss wurde durch Nutzerbewertungsverfahren genehmigt. Anlage XII b

Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinien

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	28.996,56 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Gesamt:	37.335,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	69,28 €
Anastrozol	183,96 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Everolimus + Exemestan	
Everolimus	17.144,37 €
Exemestan	412,78 €
Gesamt:	17.557,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abemaciclib	28.996,56 €
Fulvestrant	8.338,76 €
Gesamt:	37.335,32 €
LHRH-Analogon	1.793,02 € - 2.176,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	69,28 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Megestrol	5.511,38 €
Medroxyprogesteron	1.188,77 € - 2.377,54 €
LHRH-Analogen	1.793,02 € - 2.176,42 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt“

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. September 2020 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:

Die jeweils zu der Patientengruppe

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben und

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. Juni 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken